

тала, порівняно з контролем, та інтенсивно наростала з подовженням дії експерименту. Останнє зумовлено, ймовірно, високою чутливістю проксимального відділу канальця до впливу різноманітних ушкоджувальних факторів, у даному разі — гіпоксії, що сприяє зниженню реабсорбції білка та зростанню його екскреції з сечею.

Значні зміни за впливу хронічної гіпоксії спостерігаються і з боку іонорегулювальної функції нирок — вміст іонів натрію та калію в сечі істотно зростає, порівняно з контролем, і поступово збільшувався з подовженням терміну дії гіпоксії. Причому досить суттєве збільшення цих показників спостерігається на 4-му тижні експерименту, що зумовлено наростаючим гіпоксичним дисбалансом канальцевих механізмів. Водночас підвищена концентрація іонів калію в сечі, порівняно з вмістом іонів натрію, спостерігається протягом усіх тижнів експерименту. Це можна пов'язати з впливом альдостерону на секрецію іонів калію внаслідок активації механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку [10].

### Висновки

1. Хронічна гіпобарична гіпоксія призводить до різноманітних порушень функціональ-

ного стану нирок: зменшення діурезу зі збільшенням екскреції креатиніну та білка при одночасному збільшенні натрій- і калійурезу. Останнє особливо помітно на 4-му тижні експериментального дослідження.

2. З подовженням терміну дії хронічної гіпобаричної гіпоксії вираженість порушень функції нирок зростає.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані нами результати відкривають нові перспективи подальшого вивчення функції нирок за умов впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії у динаміці її розвитку й акцентують нашу увагу на важливості досконалого вивчення ролі нирок у розвитку компенсаторних реакцій при гіпоксії. У подальшому планується вивчення впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії на нирки за умов розвитку експериментальної гострої ниркової недостатності.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Шеховцева Т. Г. Хроническая болезнь почек — новое понятие / Т. Г. Шеховцева, В. И. Кравченко, С. Н. Поливода // Запорожский медицинский журнал. — 2007. — Т. 42, № 3. — С. 78-83.

2. Гипоксия почек и мочевого пузыря при урологических заболеваниях у детей / С. Н. Страхов, Е. Л. Вишневский, Н. Б. Косырева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. — Т. 52, № 2. — С. 49-53.

3. Haase V. H. The VHL/HIF oxygen-sensing pathway and its relevance to kidney disease / V. H. Haase // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 69, N 8. — P. 2-7.

4. O'Connor P. M. Renal oxygen delivery: matching delivery to metabolic demand / P. M. O'Connor // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2006. — Vol. 33, N 10. — P. 961-967.

5. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью / Л. Д. Лукьянова, А. М. Дудченко, Т. А. Цыбина [и др.] // *Вестник Российской АМН.* — 2007. — № 2. — С. 3-13.

6. Pierson D. J. Respiratory considerations in the patient with renal failure / D. J. Pierson // *Respir. Care.* — 2006. — Vol. 51, N 4. — P. 13-22.

7. Попович Г. Б. Гістоензімохімічні і біохімічні особливості печінки та нирок при гострій гемічній гіпоксії / Г. Б. Попович // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 36-39.

8. Ясінська О. В. Вікові особливості реагування про- та антиоксидантної систем плазми крові на гіпобаричну гіпоксію за умов різної тривалості фотоперіоду / О. В. Ясінська // *Фізіологічний журнал.* — Т. 52, № 3. — С. 84-89.

9. Пішак В. П. Тубуло-інтерстиційний синдром / В. П. Пішак, А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий. — Чернівці: Мед-академія, 2002. — 221 с.

10. Попович Г. Б. Кореляційний аналіз взаємозв'язків протеїнурії з показниками функції нирок за умов гострої гемічній гіпоксії / Г. Б. Попович // *Галицький лікарський вісник.* — 2006. — Т. 13, № 1. — С. 61-63.

УДК 615.454.1:616.14-02:547.995.12

В. А. Рибак, В. М. Кузнєцова

## ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ (ЛД<sub>50</sub>) МАЗІ «ТРОФЕПАРИН» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОФЛЕБІТУ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Варикозна хвороба й її ускладнення у вигляді тромбофлебитів, кровотеч із розширених вен, трофічних виразок, хронічних дерматитів знижують працездатність, часто призво-

дять до тимчасової її втрати, а іноді стають причиною інвалідності [1]. У зв'язку з хронічним перебігом цього процесу та внаслідок некротичних уражень м'яких тканин, лікування цих станів

потребує використання зовнішніх засобів, які проявляють протизапальну дію, покращують кровообіг, підсилюють засвоєння кисню і сприяють проникненню поживних речовин у клі-



тину, регулюють метаболічні процеси, прискорюють клітинну регенерацію та процеси, які потребують великих енерговитрат [2].

Невелика номенклатура вітчизняних високоефективних засобів і методів лікування варикозної хвороби диктує необхідність пошуку нових препаратів, які могли б використовуватися з високою терапевтичною активністю при даній патології [3]. Особливого значення в лікуванні цієї патології надають використанню засобів зовнішнього застосування [4].

Сучасна концепція створення нових лікарських форм для лікування варикозної хвороби та її наслідків у вигляді тромбофлебіту і трофічних виразок полягає в комбінованому використанні лікарських препаратів, які проявляють необхідний фармакологічний ефект і водночас прискорюють саногенетичні процеси, тобто мобілізують резерви здоров'я, спрямовані на підсилення захисту організму щодо різних хвороботворних факторів [5].

У зв'язку з вищевикладеним, співробітниками кафедри промислової фармації НФаУ для фармакологічного вивчення була запропонована комбінована мазь з умовною назвою «Трофепарин», до складу якої входять відомі в медицині офіційні препарати — гепарин і метилурацил, ПЕО-основа.

Відомо, що гепарин перешкоджає утворенню тромбів, ущільнює судинну стінку, помірно розширює судини, покращує місцевий кровообіг, проявляє протизапальну та протинабрякову, імуносупресивну дію, поліпшує трофіку тканин [2].

Метилурацил — стимулятор клітинного та гуморального імунітету, має виражену анаболічну й антикатаболічну активність, стимулює еритро- й особливо лейкопоез, посилює фагоцитоз, справляє протизапальну дію, прискорює загоєння ран [6].

Поліетиленоксидні основи є гідрофільними, що дає можливість розглядати їх як активний складовий компонент, який поліпшує контакт мазі з тканинами

і вмістом рани, забезпечує рівномірний її розподіл по поверхні рани, потенціює ефективність лікарських речовин [5]. Крім цього, поліетиленоксидним основам притаманна слабка бактерицидна і фунгіцидна дія, що має важливе значення [3–6].

Отже, вивчення гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub>) нової комбінованої мазі «Трофепарин» обов'язкове для безпечного застосування в лікуванні тромбофлебіту.

**Метою** даного дослідження є вивчення гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub>) мазі «Трофепарин» для лікування тромбофлебіту.

### Матеріали та методи дослідження

Вивчення гострої токсичності мазі «Трофепарин» проводили за методикою Б. М. Штабського [7; 8] на 2 видах тварин (білих нелінійних щурах і білих нелінійних мишах обох статей) при двох шляхах введення (нашкірному, внутрішньошлунковому). Спостереження за експериментальними тваринами проводили протягом 14 днів.

Для визначення гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub>) при нашкірному шляху введення використовували 30 білих нелінійних щурів масою 200–220 г обох статей. Експериментальні тварини були розподілені на 5 груп, по 6 щурів у кожній. Щури 1-ї групи служили інтактним контролем. На повністю депільовану поверхню шкіри щурів із 2-ї по 5-ту експериментальну групу наносили мазь «Трофепарин» (за винятком голови) максимальними дозами (табл. 1, 2), які відповідають різним класам токсичності речовин, згідно з існуючою класифікацією [9].

Для визначення критеріїв оцінки гострої токсичності мазі «Трофепарин» при нашкірному застосуванні враховували кількість загиблих тварин, їх загальний стан, функціональний стан шкіри. Після нанесення мазі «Трофепарин» визначали місцеву температуру і рН шкіри, електричний опір шкіри, товщину шкірної складки загальноприйнятими методами. Ці показ-

ники вимірювали й оцінювали через 30 хв, 24, 48 і 72 год після аплікації мазі.

Гостру токсичність (ЛД<sub>50</sub>) при внутрішньошлунковому введенні 50%-ї суспензії мазі «Трофепарин» вивчали на 30 білих нелінійних мишах обох статей масою 20–22 г, які були розподілені на 5 груп (по 6 у кожній). Мишам 1-ї групи внутрішньошлунково вводили дистильовану воду (контроль). Мишам із 2-ї по 5-ту експериментальну групу за допомогою зонда внутрішньошлунково вводили 50%-ну водну суспензію мазі дозами, які відповідають різним класам токсичності речовин [9; 10].

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати щодо вивчення гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub>) мазі «Трофепарин» при нашкірному застосуванні у щурів наведені в табл. 1.

Встановлено, що після 14-денного спостереження за експериментальними щурами з моменту нанесення досліджуваної мазі загибелі не спостерігалось (див. табл. 1). Загальний стан щурів експериментальних груп не відрізнявся від стану щурів контрольної групи. Всі вони мали нормальний апетит, шкіра звичайного кольору, температура тіла та тургор тканин без змін. У всіх тварин зберігалась рефлекторна збудливість, змін кольору сечі та калу, діареї не визначалося. Загальна поведінка тварин експериментальних груп не відрізнялася від поведінки тварин контрольної групи.

Таблиця 1  
Вивчення гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub>) мазі «Трофепарин» при нашкірному застосуванні у щурів, n = 6

Група	Випробувана доза, мг/кг	Кількість загиблих тварин
1-ша (контроль)	—	0/6
2-га	340	0/6
3-тя	2810	0/6
4-та	22 590	0/6
5-та	25 000	0/6



**Показники функціонального стану шкіри щурів  
при вивченні гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub>)  
мазі «Трофепарин», M±m, n = 6**

Умови досліджу	Товщина шкірної складки, мм	Температура шкіри, °С	pH шкіри	Електричний опір шкіри, кОм
<b>Контроль</b>				
Вихідні дані	1,80±0,23	38,40±0,31	5,70±0,41	4680±500
Через 30 хв	1,70±0,21	37,10±0,19	5,90±0,43	4510±460
24 год	1,70±0,19	37,30±0,21	5,70±0,41	4540±440
48 год	1,80±0,25	37,60±0,24	5,70±0,42	4580±520
72 год	1,80±0,24	38,20±0,28	5,90±0,44	4680±480
<b>Мазь «Трофепарин»</b>				
Вихідні дані	1,70±0,20	38,40±0,32	6,00±0,45	4720±530
Через 30 хв	1,60±0,17	37,20±0,20	5,80±0,44	4580±450
24 год	1,70±0,18	37,50±0,24	5,70±0,42	4530±440
48 год	1,70±0,15	37,70±0,24	5,80±0,45	4570±470
72 год	1,70±0,19	38,30±0,31	5,80±0,43	4640±430

Результати дослідження показників функціонального стану шкіри щурів при вивченні гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub>) мазі «Трофепарин» наведені в табл. 2.

Результати цих показників через 30 хв (див. табл. 2) показали відсутність ознак подразнення шкіри у вигляді гіперемії та набряку. Температура шкіри через 30 хв після застосування мазі була знижена на 1,2–1,4 °С порівняно з вихідною, а через 24–48 год вона стала нижче вихідної на 0,8–1,1 °С у контрольних тварин і на 0,4–0,7 °С — у дослідних. Через 72 год показники температури шкіри повернулися до вихідних величин.

Показники температури шкіри та відсутність змін товщини шкірної складки на фоні дії мазі «Трофепарин» свідчать про відсутність запальної реакції шкіри. Показники pH шкіри протягом усього експерименту істотно не змінювалися, а незначне зниження електричного опору шкіри контрольних і експериментальних щурів свідчить про її зволоження.

Результати дослідження гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub>) мазі «Трофепарин» при внутрішньошлунковому введенні подані в табл. 3.

Проводячи аналіз вивчення гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні мазі «Трофепарин» (див. табл. 3), можна зробити висновок, що вираженої інтоксикації та загибелі експериментальних тварин у жодній групі не встановлено. Загальний стан тварин експериментальних груп не відрізнявся від стану тварин у контрольній групі. Про це свідчить збереження координації рухів, тонуусу скелетних м'язів, частоти дихальних рухів і ритму серцевих скорочень, реакції на больові, тактильні та звукові подразники.

### Висновки

1. Мазь «Трофепарин» не проявляє токсичної дії при нашкірному та внутрішньошлунковому введенні.

2. При нашкірному нанесенні ЛД<sub>50</sub> мазі «Трофепарин» перевищує 25 000 мг/кг, а при внут-

**Таблиця 3  
Дослідження гострої  
токсичності (ЛД<sub>50</sub>)  
мазі «Трофепарин»  
при внутрішньошлунковому  
введенні, M±m, n = 6**

Група	Випробувана доза, мг/кг	Кількість загиблих тварин
1-ша (контроль)	—	0/6
2-га	500	0/6
3-тя	5000	0/6
4-та	15 000	0/6
5-та	20 000	0/6

рішньошлунковому введенні дорівнює 20 000 мг/кг.

3. Мазь «Трофепарин» належить до відносно нешкідливих речовин (VI клас токсичності) згідно з прийнятою класифікацією [10].

### ЛІТЕРАТУРА

1. Григорян Р. А. Варикозная болезнь / Р. А. Григорян, В. Ю. Богачев, И. А. Золотухин // Флебология ; под ред. акад. В. С. Савельева. — М. : Медицина, 2001. — С. 438-447.
2. Баркаган З. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии / З. С. Баркаган. — М. : Ньюдиамед, 2000. — 141 с.
3. Перцев И. М. Ассортимент мазей на фармацевтическом рынке Украины / И. М. Перцев, С. А. Гуроров,

Е. Л. Халева // Провизор. — 2002. — № 2. — С. 14-16.

4. Багирова В. Л. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму / В. Л. Багирова, Н. Б. Демина, Н. А. Кулиниченко // Фармация. — 2002. — № 2. — С. 24-26.

5. Перцев И. М. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. В 2-х т. / И. М. Перцев, И. А. Зупанец, Л. Д. Шевченко. — Х. : Изд-во УкрФА, 1999. — Т. 1. — 464 с.

6. Кириенко А. И. Консервативное лечение тромбозов поверхностных вен нижних конечностей / А. И. Кириенко, В. М. Кошкин // Терапевтический архив. — 1995. — Т. 67, № 4. — С. 53-55.

7. К методике определения средних смертельных доз и концентраций химических веществ / Б. М. Штабский, М. И. Гжегоцкий, В. Н. Кудрина [и др.] // Гигиена и санитария. — 1980. — № 9. — С. 49-51.

8. Яковлева Л. В. Токсикологическая характеристика нового лекарственного средства для местного применения — мази «Веногепар» / Л. В. Яковлева, Н. В. Беркало // Клиническая фармация. — 2005. — Т. 9, № 3. — С. 51-55.

9. Экспериментальное вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг // Доклінічні дослідження лікарських засобів ; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К., 2001. — С. 74-97.

10. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. — К., 2001. — 527 с.

